

LES EXACERBATIONS DANS LA BPCO : un fardeau à réduire

J-L. CORHAY (1), D. NGUYEN DANG (2), R. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : Les exacerbations dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) jouent un rôle très important. Elles ont hélas été trop longtemps négligées dans les essais thérapeutiques. Ainsi, elles influencent le déclin de la fonction respiratoire à long terme, causent une importante détérioration de la qualité de vie, augmentent la morbidité et la mortalité dans la BPCO, et, finalement, représentent un lourd fardeau pour les budgets de la santé. Réduire le nombre des exacerbations pourrait potentiellement ralentir la progression de la maladie. La prévention de ces exacerbations constitue donc la « pierre angulaire » du traitement de fond de la BPCO. Dans cet article, nous proposons de rappeler l'importance des exacerbations dans la BPCO et présenter l'arsenal thérapeutique mis à notre disposition pour les prévenir.

MOTS CLÉS : *Bronchopneumopathie chronique obstructive - Exacerbation - Prévention*

EXACERBATIONS IN COPD : A BURDEN TO CURTAIL

SUMMARY : Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) play a very important role. Unfortunately they were neglected a long time in the therapeutic tests. However exacerbations influence the decline of the respiratory function over time, cause important deterioration of the quality of life of the patients, increase morbidity and mortality of COPD, and finally represent a burden for health care. Reducing the number of exacerbations could potentially slow down the progression of the disease. Thus the prevention of exacerbations should be the "corner stone" of the maintenance treatment of the COPD. In this review we propose to recall the importance of exacerbations in COPD and to present the treatment which have been shown to reduce exacerbation rate in COPD.

KEYWORDS : *Chronic obstructive pulmonary disease - Exacerbation - Prevention*

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est définie comme une affection caractérisée par une limitation du flux aérien expiratoire qui n'est pas totalement réversible. L'obstruction bronchique, généralement progressive, est associée à une réaction inflammatoire pathologique suite à l'inhalation de particules et de gaz toxiques (1). Le tabagisme a depuis longtemps été identifié comme la cause principale des BPCO, loin devant l'exposition professionnelle et la pollution. Cette dénomination regroupe diverses entités cliniques, dont la bronchite chronique et l'emphysème.

La maladie est caractérisée par des poussées régulières, appelées exacerbations, qui ne sont pas suivies d'une récupération complète de la fonction respiratoire. Ainsi la fréquence des exacerbations influence le déclin de la fonction respiratoire à long terme (2), surtout chez les fumeurs actifs (3). Ce sont les patients ayant la fonction respiratoire la plus altérée qui ont le plus d'exacerbations (4). Le taux médian d'exacerbations est de 2,5 à 3 par année (2, 5). La gravité des exacerbations est très variable. Souvent elles peuvent être traitées au domicile, mais parfois une hospitalisation s'impose. Les conséquences des exacerbations dans la BPCO sont multiples (fig. 1).

Les exacerbations de la BPCO sont une cause importante de détérioration de la qualité de vie et du bien-être des patients (5), et d'augmenta-

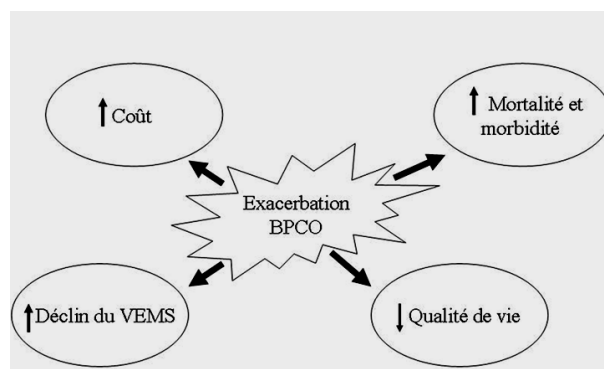


Figure 1 : Conséquences des exacerbations dans la BPCO

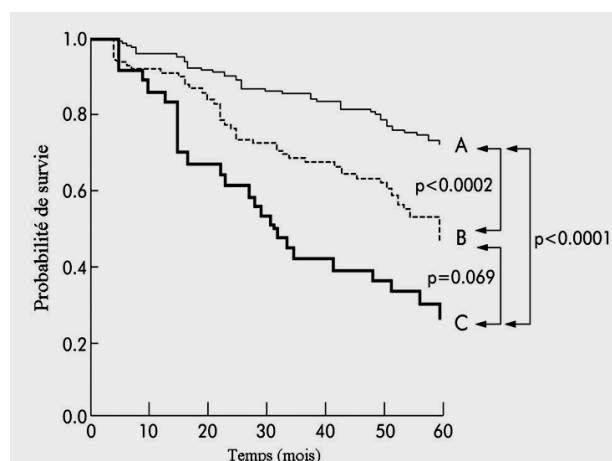


Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction de la fréquence des exacerbations sévères (admission aux urgences ou hospitalisation) dans la BPCO : groupe A, patients BPCO sans exacerbation aiguë sévère ; groupe B, patients BPCO présentant 1-2 exacerbations sévères/an ; groupe C, patients BPCO présentant plus de 3 exacerbations sévères/an (adapté de la référence 8).

(1) Chef de Clinique, (2) Résidente spécialiste, (3) Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège.

tion de morbidité et de mortalité dans la BPCO. Ainsi, en cas d'hospitalisation pour exacerbation, le taux de mortalité durant le séjour est de 8% (6, 7), allant de 23% (6) à 33% (7) à un an, et augmentant même à 35% à un an pour les patients ayant séjournés aux soins intensifs (6). Cette survie est directement dépendante du nombre d'exacerbations sévères annuelles (8) (fig. 2).

Les exacerbations ont aussi des implications économiques significatives sur les budgets de la santé (9) et un rôle important dans l'absentéisme au travail. La prévention de ces exacerbations constitue donc la « pierre angulaire » du traitement de fond de la BPCO. Dans cet article nous proposons de présenter l'arsenal thérapeutique mis à notre disposition pour prévenir ces exacerbations, un des buts prioritaires à atteindre selon les directives du GOLD (1).

DÉFINITIONS DES EXACERBATIONS

Il n'y a pas de définition unanimement reconnue de l'exacerbation de la BPCO. A défaut, les critères d'Anthonisen, basés sur la clinique (10), ont souvent été utilisés afin de déterminer la gravité des poussées : une augmentation du volume de l'expectoration, une modification de l'expectoration qui devient purulente, l'aggravation de la dyspnée (Tableau I). Par ailleurs ces critères sélectionnent les patients ayant le plus probablement une exacerbation d'origine infectieuse, les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par antibiotiques étant ceux présentant une exacerbation sévère (type 1 selon Anthonisen). Mais les exacerbations en réalité, regroupent un large éventail de symptômes et de causes (Tableau II), et les expectorations purulentes par exemple peuvent manquer. Par ailleurs, si on se base uniquement sur les symptômes, les exacerbations seront sous-rap-

portées car les patients souffrant de BPCO s'habituent souvent à leurs symptômes (5).

Aussi dans les suites de la conférence d'Aspen de 1999 (Lung Conference dedicated to Chronic Obstructive Pulmonary Disease), un groupe d'experts américains et européens ont proposé une autre définition, basée sur les faits et non les symptômes, considérant l'exacerbation de BPCO comme une aggravation soutenue dans le temps (plus de 24 heures) de l'état respiratoire du patient (toux, expectoration, dyspnée,...), par rapport à l'état stable et au-delà des variations quotidiennes, le mode d'installation étant brutal et nécessitant un changement de médication (11). On distingue trois stades selon cette définition :

- Exacerbation légère : le patient augmente sa médication de lui-même.
- Exacerbation modérée : le patient augmente sa médication après une consultation médicale.
- Exacerbation sévère : le patient ou le médecin reconnaît qu'une hospitalisation est nécessaire.

Enfin, l'«ATS/ERS task force» a proposé fin 2004 une classification en trois niveaux de gravité des exacerbations (12) :

- Niveau 1 : patient traité au domicile.
- Niveau 2 : patient requérant une hospitalisation.
- Niveau 3 : patient nécessitant un traitement spécial ou une admission aux soins intensifs (ventilation assistée invasive ou non).

Cette dernière classification, moins en vogue, n'a encore reçu que peu d'écho dans la littérature.

QUELLES SONT LES CAUSES DES EXACERBATIONS ?

Les causes d'exacerbations sont multiples et parfois intriquées. Les infections trachéo-bronchiques sont les causes les plus fréquentes

TABLEAU I : CRITÈRES D'ANTHONISEN DANS LA DÉTERMINATION DE LA SÉVÉRITÉ DES EXACERBATIONS DANS LA BPCO

| Symptômes cardinaux | Gravité de l'exacerbation | |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Dyspnée | Sévère (type 1) | Accroissement des 3 symptômes cardinaux |
| - Volume du sputum | Modérée (type 2) | Accroissement de 2 des 3 symptômes cardinaux |
| - Purulence du sputum | Légère (type 1) | Accroissement de 1 seul des symptômes cardinaux, et présence d'au moins 1 des symptômes suivants : - fièvre sans autre cause apparente; infections du tractus respiratoire inférieur endéans les 5 derniers jours; accroissement des sifflements respiratoires; accroissement de la toux; accroissement de 20% de la fréquence respiratoire ou du rythme cardiaque. |

TABLEAU II : ETIOLOGIES DES EXACERBATIONS DE BPCO

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Virus ou bactéries atypiques : ± 30% |
| Rhinovirus, influenza, parainfluenza, virus syncytial respiratoire, mycoplasma pneumoniae,... |
| Bactéries : ± 50% |
| Trio infernal : |
| - Haemophilus influenza |
| - Streptococcus pneumoniae |
| - Moraxella catarrhalis |
| Plus rarement : Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae,... |
| Non infectieuses : ± 20% |
| Pollution atmosphérique (SO ₂ , O ₃ , PM ₁₀ *, PM _{2.5} **), médicaments déprimeurs de centres respiratoires,... |
| * PM ₁₀ : particules respirables d'un diamètre ≤ 10µm; |
| ** PM _{2.5} : particules respirables d'un diamètre < 2.5µm |

(Tableau II). La présence de comorbidités (par exemple : insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, pneumothorax) ne figure pas dans le tableau II ci-dessus, mais celles-ci peuvent jouer un rôle dans l'étiologie des exacerbations.

Mais, dans un nombre non négligeable de cas, l'origine de l'exacerbation reste inconnue.

LA PRÉVENTION DES EXACERBATIONS

Outre les vaccinations, (antigrippale, anti-pneumococcique), et l'arrêt du tabagisme, la prévention des exacerbations dans la BPCO repose sur différents traitements médicamenteux, et depuis peu sur la revalidation pulmonaire (13). Cette dernière fera l'objet d'un prochain article dans ce même journal. Aussi, dans le présent article, nous nous limiterons à brièvement passer en revue les différents traitements pharmacologiques mis à notre disposition.

LES CORTICOSTÉROÏDES À INHALER

Dans l'étude ISOLDE, le propionate de fluticasone (2X500µg/jour) a entraîné une réduction de 25% du nombre des exacerbations par rapport au placebo (14). Cet effet dépend de la gravité de la BPCO. Ainsi plus le VEMS est faible, plus la réponse aux corticostéroïdes inhalés est grande (4). Les différentes recommandations internationales préconisent un corticostéroïde à inhaler dans la BPCO sévère à très sévère (GOLD 2003 : VEMS < 50% des valeurs prédites) associée à des exacerbations fréquentes (par exemple, 3 exacerbations au cours des 3 dernières années selon les critères du GOLD) (1, 15). La dose optimale à inhaler n'est cependant pas connue. L'arrêt des stéroïdes inhalés, dans la BPCO modérée à très sévère, peut s'accompagner d'une augmentation du risque de récurrence

d'une exacerbation (16-18) et d'une détérioration fonctionnelle de la BPCO (16, 18).

LES BÊTA-2-MIMÉTIQUES DE LONGUE DURÉE D'ACTION

Si les β-2 mimétiques à longue durée d'action sont connus comme efficace pour réduire l'utilisation des bronchodilatateurs de courte durée d'action («rescue medication»), leur utilité dans la prévention des exacerbations de la BPCO reste controversée. En effet, le traitement par salmétérol (19-21, 24, 28), donné seul, n'a montré que dans l'étude TRISTAN (21) son efficacité, par rapport au placebo, dans la réduction de l'incidence des exacerbations (diminution de 20%). Quant au formotérol, utilisé seul, il ne s'est guère montré beaucoup plus efficace dans la prévention des exacerbations. Ainsi, si l'étude de Rossi et al. en 2002 est positive (22), dans deux études randomisées (23, 24) seules les exacerbations légères («mauvais jours») seront réduites par rapport au placebo, l'étude de Calverley et al. sera quant à elle négative (25).

TRAITEMENTS COMBINÉS

Plusieurs études ont montré que la combinaison dans un même inhalateur d'un corticostéroïde inhalé et d'un β-2-mimétique de longue durée d'action se montrait d'avantage efficace que chacun des composants pris isolément. Dans ce cadre, les études TRISTAN (salmétérol/fluticasone)(21), et celles dites de Szafranski et al. (23) et de Calverley et al. (25) (formotérol/budésonide) ont été particulièrement contributives. Ainsi, l'étude TRISTAN (21) a montré qu'un traitement combinant le salmétérol (2X500µg/jour) au propionate de fluticasone (2X500µg/jour) réduisait la fréquence des exacerbations de 25% par rapport au placebo, montant à 39% dans les exacerbations requérant des corticostéroïdes oraux. Une sous analyse (26) de ce dernier groupe a montré que la réduction est d'autant plus importante que le déficit fonctionnel de la BPCO était sévère : baisse de 43% si les patients ont un VEMS < 50% et de 24% si le VEMS > 50%. Le salmétérol et la fluticasone pris isolément ont également réduit le taux d'exacerbations de 20 et 19% par rapport au placebo, sans que l'on trouve de différences significatives entre les produits actifs et la combinaison. Dans les études de Szafranski et al. (23) et de Calverley et al. (25), il sera aussi démontré que l'administration d'une association réduisait significativement la fréquence des exacerbations exigeant une prise en charge médicale de respectivement 23,6 et 24% et ce par rapport au placebo. Les exacerbations légères

dans l'étude de Szafranski et al. étaient réduites de 62%.

LES ANTICHOLINERGIQUES DE LONGUE DURÉE D'ACTION

Seul le tiotropium (Spiriva®) est actuellement disponible sur le marché, et remboursé par l'INAMI dans la BPCO modérée à très sévère (II-IV). Il a fait récemment l'objet d'une mise au point dans cette revue (27). L'effet du traitement par tiotropium dans la BPCO sur l'incidence des exacerbations aiguës a été étudié comme un critère d'évaluation secondaire dans plusieurs études à long terme (28-30) (fig. 3). Les patients recevant du tiotropium présentaient de 20 à 28% moins d'exacerbations que les patients sous placebo (28, 30) ou ipratropium (29). Il n'y avait pas de différence significative avec le salmétérol (30). Le délai de survenue de la première exacerbation et la durée avant la première hospitalisation sont significativement accrus dans le groupe traité par tiotropium par comparaison au placebo ou à l'ipratropium (28-30). Niewoehner et al. (31) ont confirmé récemment ces résultats en étudiant, comme critère d'évaluation primaire, l'effet du tiotropium sur les exacerbations durant une période de 6 mois. Dans cette der-

nière étude, le tiotropium réduit de 19% le nombre des exacerbations et de 32% le nombre des hospitalisations secondaires à une exacerbation par rapport au placebo.

LES MUCOLYTIQUES ET ANTIOXYDANTS

Une méta-analyse (32), regroupant 9 études sur une durée de 12 à 24 semaines, a étudié l'effet de l'N-acétylcystéine (NAC) 600 mg sur le nombre d'exacerbations chez des patients souffrant de bronchite chronique avec ou sans BPCO. Il est apparu que 48,5% des sujets sous NAC étaient indemnes d'exacerbations contre 31,2% dans le groupe placebo. Le nombre de sujet à traiter pour éviter une exacerbation était de 5,8 patients (95% CI 4,5-8,1). Une autre méta-analyse (33) mettra en évidence une réduction de 23% des exacerbations aiguës dans la bronchite chronique.

A la suite de ces analyses, une étude randomisée, multicentrique et en double aveugle (BRONCUS), N-acétylcystéine 600mg en une prise par jour *versus* placebo, d'une durée de 3 ans, a été menée chez 523 patients souffrant de BPCO modérée à sévère (34). Cette étude montre que la NAC ne prévient ni la détérioration de la fonction respiratoire (déclin du

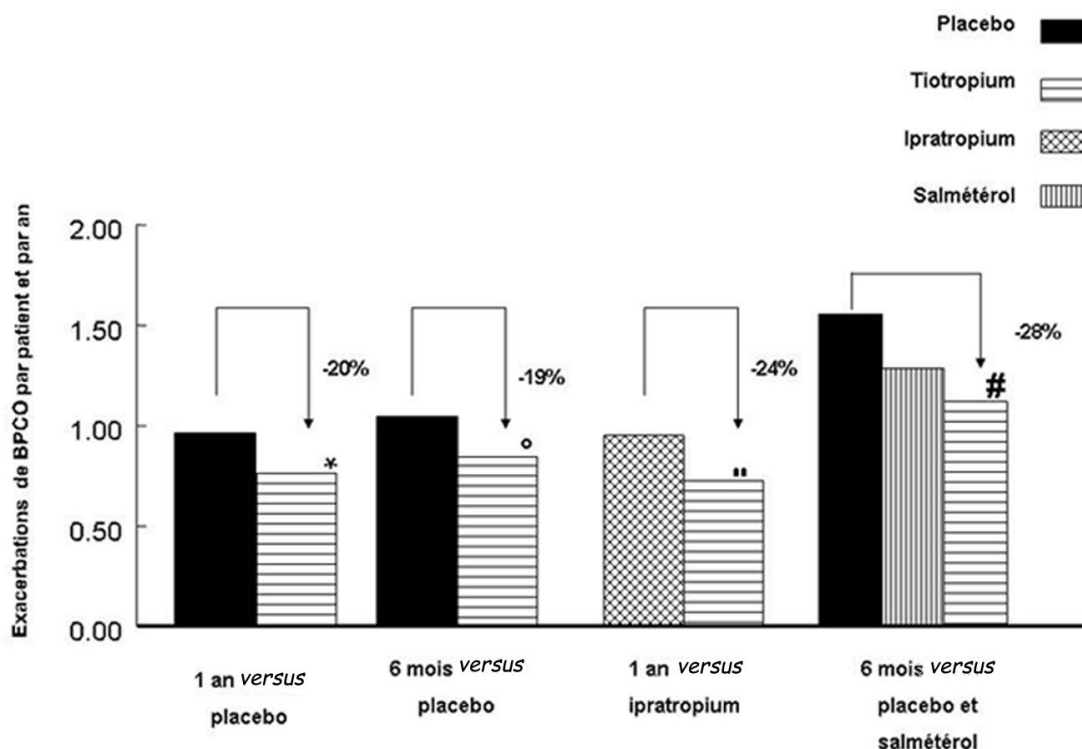


Figure 3 : Réduction des exacerbations dans la BPCO durant des études à long terme.

* p = 0,045 *versus* placebo

° p = 0,031 *versus* placebo

" p = 0,006 *versus* ipratropium

p = 0,025 *versus* placebo

Casaburi R. et al. Eur respir J (2002)

Niewoehner DE. et al. Ann intern med (2005)

Vincken W. et al. Eur Respir J (2002)

Brusasco V et al. Thorax (2003)

VEMS), ni la survenue des exacerbations en cas de BPCO. Cependant une analyse de sous groupe permettra d'objectiver une baisse du risque annuel des exacerbations de 21% chez les patients BPCO qui ne prennent pas de stéroïdes inhalés.

CONCLUSION

Les exacerbations chez les patients souffrant de BPCO sont des éléments déterminants dans le déclin de la fonction respiratoire, la dégradation de la qualité de vie, la morbidité et dans le coût pour la sécurité sociale. La BPCO a été trop longtemps sous-diagnostiquée et sous-traitée, mais aujourd'hui des stratégies efficaces de prévention et de traitement des exacerbations peuvent avoir un impact favorable sur l'évolution de cette maladie, ses dépenses directes et indirectes, et enfin, sa morbidité et sa mortalité.

Cependant, la mise en œuvre de ces moyens thérapeutiques de prévention nécessite une action coordonnée de tous les acteurs de soins (médecin généraliste, pneumologue, kinésithérapeute, infirmière hospitalière et à domicile,...) et l'adhésion complète du patient aux traitements proposés.

C'est seulement à cette condition que nous pourrions réduire le fardeau humain et économique des exacerbations dans la BPCO.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al.— Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive disease : NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**, 1256-1276 (updated 2003; available at www.goldcopd.com. Accessed December 19, 2003).
2. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA.— Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive disease. *Thorax*, 2002, **57**, 847-852.
3. Kanner RE, Antonisen NR, Connett JE.— Lower respiratory illness promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease : results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **164**, 358-364.
4. Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe Study Investigators Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J*, 2003, **21**, 68-73.
5. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al.— Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, **157**, 1418-1422.
6. Groenewegen KH, Schols AMVJ, Wouters EFM.— Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*, 2003, **124**, 459-467.
7. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al.— Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J*, 2005, **26**, 234-241.
8. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al.— Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005, **60**, 925-931.
9. Wouters EF.— Economic analysis of the confronting COPD survey : an overview of results. *Respir Med*, 2003, **97**, S3-S14.
10. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al.— Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 1987, **106**, 196-204.
11. Rodriguez-Roisin R.— Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*, 2000, **117**, 398s-401s.
12. Celli BR, MacNee W, and committee members.— Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD : a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 2004, **23**, 932-946.
13. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al.— An outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme was effective in disabling chronic lung disease. *Lancet*, 2000, **355**, 362-368.
14. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al.— Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease : the ISOLDE trial. *BMJ*, 2000, **320**, 1297-1303.
15. National Institute for clinical excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*, 2004, **59**, 1-232.
16. van der Valk PD, Monninkhof E, Van der Palen J, et al.— Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **166**, 1358-1363.
17. Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, Calverley PM.— An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. ISOLDE Study Group. *Respir Med*, 1999, **93**, 161-166.
18. Wouters EFM, Postma DS, Fokkens B, et al. and for the COSMIC Study Group.— Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration : a randomised controlled trial. *Thorax*, 2005, **60**, 480-487.
19. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al.— An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*, 1997, **10**, 815-821.
20. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al.— Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the discus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **166**, 1084-1091.
21. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al.— Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 449-456.
22. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al.— Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*, 2002, **121**, 1058-1069.

23. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al.— Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, **21**, 74-81.
24. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al.— Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **164**, 778-784.
25. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al.— Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, **22**, 912-919.
26. Pauwels R, Caverley PMA, Vestbo J, et al.— Reduction of exacerbations with salmeterol/futicasone combination 50/500 mcg bd in the treatment of COPD. *Eur Respir J*, 2002, **20**, 241s.
27. Corhay J-L, Louis R.— Le médicament du mois : le tiotropium (Spiriva®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 530-533.
28. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al.— A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2002, **19**, 217-224.
29. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM et al.— Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*, 2002, **19**, 209-216.
30. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al.— Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*, 2003, **58**, 399-404.
31. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al.— Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator. *Ann intern med*, 2005, **143**, 317-326.
32. Stey C, Steurer J, Bachmann S, et al.— The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis : a quantitative systematic review. *Eur respir J*, 2000, **16**, 253-262.
33. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P.— Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease : a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*, 2000, **22**, 209-221.
34. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PNR, et al.— Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study BRONCUS) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, **365**, 1552-1560.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Corhay Jean-Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman, B-35, 4000 Liège, Belgique.
email : jlcoryhay@chu.ulg.ac.be